

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

BAYLOT JEAN-LUCIEN-LOUIS

Né le 14 Avril 1905, à Monlet (Haute-Loire)

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Diplômé de Médecine Légale et Psychiatrie de l'Université de Paris

LA PYRÉTHÉRAPIE

Par les Injections Intra-Veineuses de Vaccin Antityphoïdique T. A. B.

DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES
ET LES NÉVRAXITES D'ORIGINE INFECTIEUSE

(Travail du service du Docteur Clovis VINCENT)

Président : M. P. BAUDOUIN, *Professeur*

GOURNAY-EN-BRAY
IMPRIMERIE A. LETRESOR

36, Place Nationale

1930

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

BAYLOT JEAN-LUCIEN-LOUIS

Né le 14 Avril 1905, à Monlet (Haute-Loire)

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Diplômé de Médecine Légale et Psychiâtrie de l'Université de Paris

LA PYRÉTOTHÉRAPIE

Par les Injections Intra-Veineuses de Vaccin Antityphoïdique T. A. B.

DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES

ET LES NÉVRAXITES D'ORIGINE INFECTIEUSE

(Travail du service du Docteur Clovis VINCENT)

Président : M. P. BAUDOIN, Professeur

GOURNAY-EN-BRAY

IMPRIMERIE A. LETRESOR

36, Place Nationale

1930



LE DOYEN..... M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

MM.

ROUVIÈRE

Anatomie	STROHL
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	DESGREZ
Physiologie	LEMIERRE
Physique médicale	BRUMPT
Chimie médicale	BAUDOIN
Bactériologie	CLERC
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	LENORMANT
Pathologie et thérapeutique générales	ROUSSY
Pathologie médicale	CHAMPY
Pathologie chirurgicale	TIFFENEAU
Anatomie pathologique	LOEPER
Histologie	TANON
Pharmacologie et matière médicale.....	BALTHAZARD
Thérapeutique	MÉNÉTRIER
Hygiène et médecine préventive.....	RATHERY
Médecine légale	Maurice VILLARET
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	CARNOT
Pathologie expérimentale et comparée.....	BEZANÇON
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	ACHARD
Clinique médicale	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DEL BET
Clinique ophtalmologique	CUNÉO
Clinique urologique	LEJARS
Clinique d'accouchements	GOSSET
Clinique gynécologique	TERRIEN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	LEGUEU
Clinique thérapeutique médicale	COUVELAIRE
Clinique oto-rhino-laryngologique	BRINDEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	JEANNIN
Clinique propédeutique	J.-L. FAURE
Clinique de la tuberculose.....	OMBRÉDANNE
Professeur sans chaire	Vaquez
	SEBILEAU
	Pierre DUVAL
	SERGEANT
	Léon BERNARD
	MAUCLAIRE

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

OUANINE .	Neurologie et Psychiatrie
T	Physiologie
BERTIN	Pathologie médicale.
RD Henri..	Pathologie médicale.
CO	Pathologie chirurgicale
É	Pathologie médicale.
NAT	Pathologie chirurgicale
ALA	Pathologie médicale.
BROL	Pathologie médicale.
ALLIER ..	Pathologie médicale.
ART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale
ON	Physique.
ELOT	Pathologie médicale.
LE	Obstétrique.
.....	Urologie.
IER	Pathologie expérimentale
NEL	Bactériologie.
LLIER	Pathologie chirurgicale
UD	Histologie.
IER	Pathologie médicale.
LACQUE .	Anatomie.
EL	Pathologie médicale.
ON	Hygiène.
(Henri)...	Chimie biologique.
CHE Guy..	Pathologie médicale.

MM.

LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie
LEROUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale
LÉVY-VALENSI .	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET .	Pathologie chirurgicale
MOURE	Pathologie chirurgicale
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale
RICHT Fils....	Physiologie
SÉZARY	Dermatologie et syphi- ligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

BET	Pharmacologie.
OT	Obstétrique.
LUX	Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale	HEITZ-BOYER..	Clinique chirurgicale
CHIRAY	Clinique médicale	MATHIEU	Clinique chirurgicale.
DEBRE	Clinique médicale	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale	PROUST	Clinique chirurgicale.
FIESSINGER ...	Clinique médicale	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LAIGNEU-LAVASTINE.....	Clinique médicale	LE LORIER.....	Clinique chirurgicale.
LÉRI	Clinique médicale	LÉVY-SOLAL ...	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, Professeur sans chaire.	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte, pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes adultes
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

ET DE MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

ET DE MON ONCLE, L'ABBÉ FL. LAURENT

A MA SŒUR, A MON FRÈRE

En gage de profonde affection.

A MON COUSIN, MONSIEUR ALPHONSE TISSANDIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR FÉLIX GALLAND

Puissent les conseils qu'il m'a toujours prodigués me permettre de suivre le bel exemple de sa vie toute d'honneur et de dévouement. Je me fais une joie de lui dédier ce travail, en témoignage d'affectueuse reconnaissance.

A MON AMI, LE DOCTEUR PIERRE TYRODE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOIN

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE

ET THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALES A LA FACULTÉ

Qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse. En hom-
mage de profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CL. VINCENT

MÉDECIN DE L'HOPITAL DE LA PITIÉ

Qui m'a fourni le sujet de cette thèse
et a bien voulu mettre à ma disposition
de précieux documents. Qu'il veuille bien
trouver ici l'hommage de mes sentiments
très respectueux et très reconnaissants.

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. KREBS

ASSISTANT DE NEUROLOGIE A L'HOPITAL DE LA PITIÉ

En expression de vive gratitude pour
l'intérêt qu'il a bien voulu témoigner à
ce travail, et la constante sollicitude dont
il a fait preuve à mon égard.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

Professeur ACHARD, Professeur de Clinique médicale, Hôpital Beaujon.

Professeur GOSSET, Professeur de Clinique chirurgicale, La Salpêtrière.

Professeur RIBIERRE, Médecin de l'Hôpital Necker (*in memoriam*).

Professeur SCHWARTZ, Chirurgien de l'Hôpital Necker.

Externat :

Docteur BERGER, Chirurgien de l'Hôpital Broussais (1927).

Docteur CHEVRIER, Chirurgien de l'Hôpital de la Pitié (1928).

Docteur Cl. VINCENT, Médecin de l'Hôpital de la Pitié (1929).

Professeur BRINDEAU, Professeur de Clinique obstétricale, Maternité Tarnier (1930).

Professeur GOUGEROT, Professeur de Clinique dermatovénéréologique, Hôpital Saint-Louis (1930).

A MES MAITRES DE L'INSTITUT MÉDICO-LEGAL. (1929-1930)

M. le Doyen BALTHAZARD, MM. DERVIEUX, PIEDELIÈVE
DUVOIR et CELLIER

A MM. les Docteurs B. DESPLAS, Chirurgien des Hôpitaux
M. PINARD, P. CHEVALLIER, Médecins des Hôpitaux
CARTEAUD, GRESSET, CHAVANY, BAILLIS, DAVID, PUECH

A MES MAITRES DU VAL-DE-GRACE

INTRODUCTION

La thérapeutique par la fièvre artificielle n'est pas nouvelle : la malariathérapie en est une des formes les plus connues, sa valeur dans le traitement de la paralysie générale et du tabes est, à l'heure actuelle, admise par la plupart des auteurs. Depuis longtemps, d'autres méthodes pyrétothératiques ont été utilisées contre les infections neurotropes non syphilitiques, la sclérose en plaques notamment.

Il semble, toutefois, qu'en ces dernières années, à l'étranger surtout, des résultats encourageants aient été ainsi obtenus, qui méritent d'être étudiés. La sclérose en plaques, en effet, par sa fréquence — plus grande peut-être depuis quelques années, — et par l'insuffisance des multiples thérapeutiques qu'on lui oppose, constitue une affection redoutable dont l'étude et le traitement préoccupent, à juste titre, tous les neurologues.

Nous voudrions précisément, dans cette étude, signaler les heureux résultats que notre maître, M. le Docteur Clovis VINCENT, et son assistant, M. le Docteur E. KREBS, ont obtenus depuis quelques années dans la thérapeutique de la sclérose en plaques et des infections neurotropes par une méthode pyrétothérapique nouvelle en France : les injections intra-veineuses à doses progressivement croissantes de vaccin antityphique T. A. B.

Les cas traités sont assez nombreux pour permettre de discuter utilement la valeur de cette méthode et autoriser son emploi dans la thérapeutique courante de ces affections.

Pour plus de clarté, nous avons divisé ce travail en trois parties.

La première contient quelques considérations générales sur la pyrétothérapie dans les affections du système nerveux, en dehors des affections spécifiques.

La deuxième précise la place du vaccin T. A. B. dans cette thérapeutique et son mode d'emploi.

La troisième est l'exposé des résultats obtenus depuis 1926 par les auteurs de cette méthode, et renferme quelques considérations sur la valeur qu'il convient de lui attribuer.

PREMIÈRE PARTIE

De la Pyrétothérapie en général

CHAPITRE PREMIER

Quelques notions historiques sur la méthode

La thérapeutique des maladies du système nerveux a pris une orientation nouvelle, devenant active en quelque sorte, depuis l'emploi de la pyrétothérapie. Cette méthode, en apparence récente, tire, en réalité, son origine de faits d'observation très anciens. Ne voyons-nous pas, en effet, Hippocrate écrire déjà que la « fièvre est un précieux effort de la nature » ! Vers 1450, les médecins de Louis XI, atteint de « mal caduc », lui conseillaient de s'exposer à la fièvre quarte. SYDENHAM, à son tour, constate les vertus de la fièvre au cours des maladies mentales. Après une période plus récente, où régnaient des idées opposées, engendrées par les progrès de l'anatomie pathologique et de la thérapeutique antithermique, le rôle curateur de la fièvre est de nouveau admis. Vers 1857, un hasard heureux permet à BAILLARGER de constater des rémissions curieuses, survenues chez des paralytiques généraux, à la suite de suppurations prolongées, et même d'érysipèle ou de fièvre typhoïde.

Néanmoins, ce n'est qu'en 1887 que WAGNER VON JAUREGG, en essayant la cure de la paralysie générale par les injections de tuberculine de Koch, tire enfin de ces multiples

constatations empiriques une méthode thérapeutique nouvelle. Aussitôt adoptée par de nombreux auteurs de langue allemande, PLAUT, STEINER, WEICHBRODT, JAHNEL, MUHLENS, WEYGANDS et KIRSCHBAUM, PILCZ, en Autriche ; DONATH, à Budapest ; FISCHER, à Prague, — elle prend corps et s'affirme.

En France, elle est appliquée par A. MARIE, ANGLADE, ROGER et HALLOPEAU, et les publications de nombreux auteurs, notamment de PAGNIEZ et KONTESCHWELLER, contribuent à sa vulgarisation dans notre pays.

Enfin, en 1917, WAGNER VON JAUREGG, reprenant l'idée émise quelques années plus tôt, en 1913, par LEGRAIN, dans son « Traité des Maladies des Pays chauds », d'inoculer le paludisme aux paralytiques généraux, crée la malariathérapie, méthode à laquelle son nom reste légitimement attaché.

On sait quels espoirs a fait naître cette découverte, et la longue liste des travaux qu'elle a suscités dans tous les pays. Nous ne saurions en faire ici la bibliographie ; d'ailleurs, la malariathérapie ne constitue qu'une des modalités de la thérapeutique par la fièvre, et celle-ci étend son domaine bien au delà des affections du système nerveux, les seules qui nous intéressent dans ce travail.

CHAPITRE II

Les différents agents pyrétogènes utilisés dans la thérapeutique des infections neurotropes non spécifiques

Avant de parler de l'utilisation du vaccin antityphique comme agent pyrétique, il nous paraît intéressant de passer rapidement en revue les autres procédés de production artificielle

de la fièvre mis en œuvre par différents auteurs, et d'exposer brièvement leurs résultats. Pour cette étude, nous nous sommes inspirés surtout des travaux et publications de MM. D. PAULIAN, I. DEMETRESKO et C. ARICESCO, de Bucarest.

a) La malariathérapie

Les excellents effets obtenus par ce traitement dans la paralysie générale progressive, la tabo-paralysie générale, la syphilis méningo-encéphalique, ont incité quelques auteurs à l'appliquer à des infections neurotropes non spécifiques, comme la sclérose en plaques, et voici, à titre d'exemple, d'après PAULIAN, les résultats peu encourageants qu'il a donnés.

« Nous avons appliqué la malariathérapie à 43 cas d'infections neurotropes non spécifiques. 12 Parkinsoniens post-encéphalitiques ne bénéficièrent nullement de cette thérapeutique. Une seule rémission, de courte durée, fut notée dans un cas et fut suivie de rechute, un mois plus tard.

« Dans 8 cas d'épilepsie fruste ou convulsive, nous notâmes un allongement transitoire de la période intercalaire.

« Dans 3 cas de sclérose en plaques, aucun résultat.

« Dans 4 cas de paraplégie spasmodique d'origine médullaire, à étiologie infectieuse, aucune amélioration ».

Pour PAULIAN, ces échecs tiennent à ce que la malariathérapie est spécifique vis-à-vis des affections d'origine syphilitique, et qu'il existe une affinité de race biologique (Protozoaires), favorisant la production d'anticorps spécifiques. Or, les maladies par virus neurotropes sont du domaine des infections microbiennes, ce qui explique que les vaccins polyvalents et neurotropes soient ici plus efficaces.

La méthode de WAGNER VON JAUREGG a été appliquée par HERSCHMANN MAC COWEN, COOK, au traitement du Parkinson, avec quelque succès.

b) La récurrentothérapie

Pratiquée pour la première fois en 1879, elle a donné, entre les mains de SCHRANM, MUEHLENS, WEIGHANDT, KIRSCHBAUM, ARTWINSKY, A. MARIE, CLAUDE et TARGOWLA, d'excellents résultats dans la syphilis nerveuse. A noter les réactions fébriles très élevées (41°), obtenues par ce procédé.

Se servant d'une souche provenant du « Tropsen Institut » de Hambourg, PAULIAN n'a eu que des échecs dans 5 cas de Parkinson post-encéphalitique, 2 cas de sclérose latérale amyotrophique et 1 cas de sclérose en plaques. Il en donne la même explication que pour la malarithérapie.

MARCUS, KLING, HOGLUND ont utilisé la récurrentothérapie dans le traitement de l'encéphalite épidémique et de ses séquelles, avec des résultats variables.

Ajoutons que des auteurs américains (COLBY, SAUNDERS) ont essayé le Sodoku dans la thérapeutique des infections neurotropes, à titre de pyrétothérapie.

c) Agents physico-chimiques

Nous n'étudierons que les principaux. On peut les répartir en 3 groupes :

1. — *Agents physiques.*

Leur emploi est tout récent et les premières expériences ont été effectuées par FRANZ-WALINSKI, dans le service de GOLDSCHIEDER. Elles ont trait à la possibilité d'élever la température du corps par des bains à 36°, cette élévation pouvant durer 10 heures; à 40° durant 4 heures $\frac{3}{4}$, ou 41° pendant 23 minutes, à la condition d'empêcher la sudation par une injection préalable intra-veineuse de NaCl. Cette méthode que l'on pourrait appeler la balnéothermothérapie, comptera peut-être un jour parmi les plus efficaces et les plus inoffensives (R. ANGLADE).

2. — *Agents chimiques.*

Le soufre en suspension huileuse aurait donné, entre les mains de SCHREDER, des résultats intéressants dans quelques infections neurotropes.

3. — *Agents chimiques organiques.*

Le nucléinate de soude, préconisé par DONATH, de Budapest, et FISCHER, de Prague, a été essayé en France, mais ses injections sont douloureuses.

Le phlagétan, solution à 10 p. 100 de nucléoprotéines, a été employé avec succès par FISCHER, et BARRÉ, de Strasbourg, dans 23 cas de sclérose en plaques, a obtenu 14 améliorations.

Le lait injecté par SCHMIDT et SAXL, par voie parentérale, produit une action pyrétique non spécifique, utilisée dans le traitement de la paralysie générale par GUIRANT et SONN, NAUDASCHER et PASCAL. De même, pour la peptone, mais ici le désaccord règne, en ce qui concerne la nature et la posologie du produit à employer.

Nous citons encore pour mémoire : la soluprotine, le xiphal-mich, l'actoprotine, les lactoprotéides, le yatren-caséine et l'artigon.

De manière générale, ces agents pyrétogènes ont été peu employés pour la thérapeutique des infections neurotropes non spécifiques, et le plus souvent avec des résultats incertains.

« Leur indication véritable consiste à déclencher un accès de malaria torpide ou spontanément interrompue. » (PAULIAN).

d) Agents mixtes biochimiques

Le neuro-yatren est une suspension d'autolysats bactériens neurotropes spécifiques : *B. prodigiosus*, pyocyanique, streptocoque aureus, dans une solution à 4 p. 100 de yatren : solution chimiquement pure d'acide iodoxyquinoléinesulfonique.

En plus de son action générale, il détermine une réaction locale; l'injection intra-veineuse provoque d'abord une aggravation, suivie plus tard d'une amélioration progressive.

Il a été employé par BUSCHMANN, de Berlin, et PAULIAN. Celui-ci a obtenu de grandes améliorations dans 4 cas de Parkinson post-encéphalitique, 6 cas de sclérose en plaques, 4 cas de méningite adhésive, 2 cas de cellulo-névrite, et surtout dans 30 cas de paralysie infantile.

e) Agents biologiques

1. — *La tuberculine.*

Proposée, nous l'avons vu plus haut, en 1887, par WAGNER VON JAUREGG, dans la paralysie générale, à des doses de 0 gr. 005 à 0 gr. 01 par injection, elle a été utilisée depuis par Max SCHACHERL, PILCZ, JONKAWSKY, A. MARIE, ANGLADE.

Pour celui-ci, les résultats dans la paralysie générale sont excellents, à condition d'employer en injection intra-musculaire, la tuberculine brute de l'Institut Pasteur, de ne pas dépasser, pour la dose initiale d'épreuve, 11 gouttes diluées dans 20 cc. de sérum physiologique, et d'augmenter prudemment les doses. Pour PAULIAN, les résultats sont peu encourageants, et l'on s'expose à réveiller une tuberculose latente. Il est donc difficile de se prononcer sur la valeur de la tuberculine, au point de vue qui nous occupe.

2. — *Les vaccins.*

Avec ce groupe, nous arrivons aux agents pyrétogènes les plus employés dans la thérapeutique des infections neurotropes. MM. ROGER et HALLOPEAU, en 1896, traitant le lupus tuberculeux, avec du streptocoque et du *B. prodigiosus*, devinrent ainsi les véritables précurseurs de l'hétéro-vaccinothérapie. Depuis, outre le vaccin colibacillaire utilisé par SIEMERLING, on a principalement étudié le Dmelcos, la vaccineurine et le vaccin antityphique.

Le vaccin antichancrelleux, de NICOLLE, conseillé par SICARD, HAGUENAU et WALLICH, s'administre par voie intra-veineuse à des doses progressivement croissantes, et son action est renforcée par l'injection simultanée d'arsénicaux. Cette méthode aurait donné, entre les mains de ses auteurs, des améliorations notables dans quelques cas de scléroses en plaques. PAULIAN n'en a obtenu aucun résultat dans les cas de sclérose et de parkinson post-encéphalitique, auxquels il l'a appliquée.

MM. SÉZARY et BARBÉ (« Progrès Médical » du 23 juillet 1927, page 1146) n'ont eu également que des échecs avec le Dmelcos.

La vaccineurine, vaccin antistaphylococcique polyvalent,

avec association de *B. prodigiosus*, préparé d'après les indications de DOLKEN, s'injecte par voie intra-musculaire ou mieux, intra-veineuse, en 3 séries de 6 injections. Elle donne de violentes réactions fébriles.

WAGNER VON JAUREGG, Max SCHACHERL, VON ECONOMO l'ont utilisée avec succès dans la sclérose en plaques et les séquelles d'encéphalite épidémique. VON ECONOMO emploie la technique suivante : Tous les deux jours, une injection intra-veineuse de 1 cc. de vaccineurine, en dilution décroissante :

1 ^{re} Injection.	1 cc. de la solution mère	pour	250 cc.
	de vaccineurine de Leipzig		de sérum physiologique
2 ^e	— 1 cc.	—	150 cc.
3 ^e	— 1 cc.	—	100 cc.
4 ^e	— 1 cc.	—	50 cc.
5 ^e	— 1 cc.	—	25 cc.
6 ^e	— 1 cc.	—	20 cc.
7 ^e	— 1 cc.	—	10 cc.

et suivantes.

Chaque série comprend 12 injections. Si la réaction fébrile dépasse 39°5, il faut garder la même concentration.

Max SCHACHERL procède ainsi :

1 ^{re} Injection.	0 cc. 2	de vaccineurine	dans	2 cc. sérum
2 ^e	— 0 cc. 1	—	—	2 cc. —
3 ^e	— 0 cc. 1	—	—	2 cc. —
4 ^e	— 0 cc. 2	—	—	2 cc. —
5 ^e	— 0 cc. 3	—	—	2 cc. —
6 ^e	— 0 cc. 3	—	—	2 cc. —
7 ^e	— 0 cc. 25	—	—	2 cc. —
8 ^e	— 0 cc. 50	—	—	2 cc. —
9 ^e	— 0 cc. 65	—	—	2 cc. —
10 ^e , 11 ^e et 12 ^e .	1 cc.	—	—	2 cc. —

PAULIAN, avec une technique à peu près semblable, obtient de belles améliorations dans 6 cas de sclérose en plaques, à forme paraplégique.

Notre maître, le Docteur Clovis VINCENT, a de même constaté les heureux effets de ce remarquable produit : il s'adresse également à la voie sous-cutanée et à la voie intra-veineuse.

Néanmoins, c'est à la pyrétothérapie par le vaccin anti-typhique qu'il donne la préférence, et de toutes les méthodes thérapeutiques qu'il a utilisées dans la sclérose en plaques, c'est elle qui s'est montrée la plus efficace. Il convient donc de l'étudier maintenant avec quelque attention.

DEUXIÈME PARTIE

Le Vaccin antityphique T. A. B. dans la Pyrétothérapie des Infections neurotropes non spécifiques

CHAPITRE PREMIER

Historique de son emploi

Depuis que RENAUD, en 1912, essayant sur quelques malades ses vaccins antityphiques pour se rendre compte de leur action immunisante et de leur toxicité, eut remarqué leurs bons effets thérapeutiques dans des affections comme les phlegmons, les péritonites, de nombreux auteurs ont cherché à utiliser leur pouvoir pyrétogène dans diverses maladies. SULLY traite des cas de rhumatisme articulaire aigu, RECASTIERNA des arthrites gonococciques, par des injections sous-cutanées de sérum anti-streptococcique, additionné de bacilles d'Eberth tués.

WAGNER VON JAUREGG emploie, dans la paralysie générale, le vaccin antityphoïdique préparé selon la méthode de BESREDKA à l'Institut sérothérapique de Vienne. Max SCHACHERL et MACKENSIE le suivent dans cette voie.

WANDER applique le vaccin antityphoïdique à la thérapeutique de la sclérose en plaques dans 47 cas. Le traitement est bien supporté, sauf dans 3 cas, une mort et deux aggravations;

dans tous les autres cas, amélioration notable (*Polska Gazetta Lekarska*, 27 juin 1926).

PAULIAN utilise le vaccin antityphoparatyphique préparé à l'Institut des sérums et vaccins du Professeur CANTACUZÈNE. Le produit est une émulsion homogène, contenant deux milliards de germes par cc., dans la proportion de 2/3 de typhique et 1/3 de para A et B, le tout inactivé par chauffage d'une heure et demie à 60° et en suspension dans une solution phéniquée à 5 p. 1.000. Il injecte 1/10 de cc. par voie intra-veineuse, en répétant les injections à 3 jours d'intervalle, et augmentant la dose proportionnellement à l'intensité de la réaction thermique, jusqu'à concurrence de 10 injections pour une série. Il associe au vaccin antityphoïdique une solution à 10 p. 100 de CaCl^2 (8 à 9 cc.), et une solution à 33 p. 100 de cacodylate de soude ($\frac{1}{2}$ à 2 cc.). Avec cette thérapeutique, il obtient une notable amélioration dans 23 cas de parkinson post-encéphalitique, ainsi que dans nombre de cas de polynévrites, myélites, méningo-myélites et méningites adhésives d'origine infectieuse.

DATTNER applique avec succès le vaccin antityphique au traitement de l'encéphalite épidémique et de ses suites.

VON ECONOMO aboutit à des résultats identiques avec une méthode un peu différente.

Ainsi qu'il résulte de cette brève étude historique, jusqu'en 1926, seuls des auteurs étrangers avaient étudié les effets des vaccins antityphiques dans le traitement de la sclérose en plaques.

Les premiers en France, M. Clovis VINCENT et ses élèves, E. KREBS, DAVID, GARNIER, frappés des excellents résultats qu'ils obtenaient par d'autres modes de vaccinothérapie, notamment la vaccineurine, essayèrent à leur tour, en 1926, la pyrétothérapie par le vaccin antityphique. Ils sont ainsi arrivés peu à peu à mettre au point une technique nouvelle, d'application facile, que nous allons maintenant exposer.

CHAPITRE II

La pratique de la méthode

1. - Préparation du produit à injecter

La préparation du produit à injecter est des plus simples. La technique mise en œuvre par M. Clovis VINCENT, dans son service de la Pitié, est la suivante.

Le vaccin utilisé comme agent pyrétogène est le vaccin triple antityphoïdique et antiparatyphoïdique A et B, type Chantemesse, préparé par l'Institut Pasteur de Paris (T. A. B. dit « renforcé »). C'est une émulsion dans l'eau physiologique à 8 p. 1000 des 3 bacilles : typhique, paratyphique A et paratyphique B.

Chaque certicube renferme :

- 1 milliard 800 millions de b. typhique.
- 1 milliard 200 millions de b. paratyphique A.
- 1 milliard 200 millions de b. paratyphique B.

Aucun antiseptique n'est ajouté au vaccin; sa stérilité est assurée par un chauffage de 1 heure à 56°.

A l'aide d'une seringue compte-gouttes, on mélange dans des ampoules contenant 1 centimètre cube de sérum physiologique à 9 p. 1000 des quantités variables de ce vaccin T. A. B., de façon à obtenir des ampoules contenant chacune I, II, III, IV gouttes ou plus de vaccin; la dose maxima étant de XV gouttes.

Les ampoules utilisées doivent avoir le col long, pour qu'une fois le mélange effectué, elles puissent être scellées à la flamme, sans que leur contenu soit altéré par une chaleur excessive.

Le produit ainsi préparé conserve son pouvoir pyrétogène pendant un an, mais il sera prudent de ne pas attendre ce délai pour renouveler les échantillons.

2. - Conduite du traitement

Les injections intra-veineuses sont faites tous les deux jours, en principe. La dose initiale doit être faible. On commence par injecter le contenu d'une ampoule renfermant I goutte de T.A.B. pour 1 cc. de sérum à 9 p. 1000. La deuxième dose, administrée 48 heures après le retour à une température normale, devra s'inspirer de l'intensité des réactions obtenues à la première injection. Si le choc fébrile a été d'intensité moyenne avec retour à l'équilibre rapide, on augmentera la dose suivante d'une goutte de vaccin; dans le cas contraire, refaire simplement la même dose, ou attendre un jour de plus. Normalement, on a les doses croissantes de I, II, III gouttes de T. A. B., jusqu'à la dose maxima de XII gouttes, chaque série étant ordinairement de XII injections. Il semble inutile de prolonger le traitement au delà de cette limite.

Une nouvelle série d'injections pourra être faite un mois ou deux plus tard. Ce délai est nécessaire pour permettre à l'organisme de se reposer de la fatigue due aux poussées fébriles. Si deux séries n'ont donné aucun résultat, il est inutile de poursuivre cette thérapeutique; l'expérience montre en effet que les améliorations surviennent habituellement dès la 1^{re} série, de la 5^e à la 9^e injection le plus souvent, quelquefois peu après la fin de la série, et qu'un sujet qui n'a pas réagi aux deux premières séries ne réagira pas davantage aux suivantes.

3. - Réactions observées

L'injection intra-veineuse de vaccin T. A. B. détermine l'apparition d'une crise fébrile. Il convient de noter ici combien les symptômes sont différents chez chaque malade, la susceptibilité thermique variant d'un individu à l'autre dans de grandes proportions.

Le premier symptôme qui apparaît après l'injection est un frisson plus ou moins violent. Avant son apparition, il existe une période latente, $\frac{1}{4}$ d'heure, $\frac{1}{2}$ heure, 1 heure, variable selon le tempérament du sujet et la dose injectée; elle est d'autant plus courte que la dose est plus forte. Peu à peu, le malade accuse une sensation de malaise général, des douleurs dans la nuque, la région lombaire, les membres. Il est couvert de sueurs, frissonne, se plaint d'avoir froid. La soif est vive. Quelques troubles gastro-intestinaux, de la diarrhée, des vomissements, apparaissent parfois. La fièvre survient habituellement dans l'heure qui suit la piqûre; elle monte plus ou moins rapidement, pour atteindre son maximum, 4 à 6 heures après l'injection. Les clochers dépassant 40° sont assez rares. A ce moment, les signes présentent leur maximum d'intensité. Aussi le malade, agité, réclame-t-il souvent un soulagement à cet état de malaise très pénible.

Mais, peu à peu, la courbe thermique revient à la normale, les maux de tête s'atténuent; la soif est moins vive, la respiration se ralentit et le calme renaît; le malade s'endort souvent. La durée moyenne d'un accès est de 10 heures et le retour à la normale est complet le lendemain : seul persiste ordinairement un léger état d'asthénie et d'inappétence. Dans quelques cas très rares, on a vu apparaître, à la suite de grands clochers, des chutes en hypothermie, chutes correspondant peut-être à un fléchissement de la résistance organique.

L'accès, tel que nous venons de le décrire, est le type observé le plus couramment. Certains malades, malgré une

élévation notable de température, éprouvent simplement quelques frissons, de légers malaises. D'autres, au contraire, sont très agités, avec parfois une tendance confusionnelle, des sueurs abondantes, des troubles gastro-intestinaux marqués, des vertiges : c'est l'exception. Il n'y a, d'ailleurs, aucun rapport entre les doses de vaccin injectées et l'intensité des symptômes : 1 goutte suffit souvent à déclencher un violent accès.

De plus, il ne semble pas du tout nécessaire d'obtenir un maximum thermique très élevé, et l'on voit des améliorations remarquables chez des sujets dont la température atteint à peine 38°, 38°5, avec des réactions minimales.

Ajoutons qu'on observe, comme dans tout choc hémoclasique, de la leucopénie, avec de l'hypotension, immédiatement après l'injection du pyrétogène; au contraire, pendant le stade d'élévation thermique, on constate de la leucocytose apparente.

4. - Incidents et complications

Il n'existe pour ainsi dire pas de complications, et cette thérapeutique, malgré sa violence, n'offre aucun danger. Néanmoins, toute élévation brusque de température, quelque soit l'agent pyrétogène utilisé, retentit d'une manière élective sur quelques organes. Un fléchissement subit peut survenir : le fait est rare, quand il s'agit du vaccin T. A. B.; plus fréquent avec le plasmodium. Les détails suivants sont tirés du livre du Professeur FRIBOURG-BLANC (1) : on s'y reportera avec fruit pour une documentation plus complète.

Au niveau de l'appareil circulatoire, les accès fébriles par leur intensité et leur répétition, ont pu provoquer de la tachycardie

(1) Le traitement de la P.G. et du tabes par la malaria provoquée, par A. FRIBOURG-BLANC (MASSON et C^{ie}, Editeurs), pages 23 et suiv.

et une légère hypotension, plus rarement de l'arythmie. On luttera contre cette défaillance du système circulatoire par l'administration d'adrénaline (XX à XXX gouttes de la solution à 1 p. 1000), les injections d'huile camphrée, ou mieux par les toni-cardiaques : spartéine, digitaline.

Le foie peut manifester une atteinte de ses fonctions par une cholémie ayant sa signature dans le subictère conjonctival, qui apparaît quelquefois dès les premiers accès fébriles, dans les épistaxis. Un cholagogue, du colomel à doses réfractées, limiteront facilement cette petite insuffisance hépatique.

Le rein traduit son intolérance à la fièvre par une baisse du débit urinaire, contre laquelle on pourra lutter par les boissons diurétiques lactosées.

Le système circulatoire, le foie et le rein sont rarement touchés chez les sujets dont l'état général est satisfaisant. On observe plus souvent des incidents sans gravité, troubles gastro-intestinaux avec vomissements et vertiges, herpès labial. En fin de série, on note parfois un état spécial d'asthénie et d'ina-pétence, avec de l'amaigrissement. Dès la cessation des crises thermiques, on est heureusement impressionné par la reprise rapide des forces, de l'appétit, de l'embonpoint, en dehors même de toute amélioration de la maladie nerveuse.

Un fait, souvent relevé dans nos observations, mérite d'être signalé : c'est l'aggravation transitoire fréquente des symptômes de l'affection neurologique au cours du traitement pyrétique. Vers la 6^e injection, on voit quelquefois une paraplégie, des signes cérébelleux, un tremblement s'exagérer : il ne faut pas croire à une influence nocive de la thérapeutique et la cesser. Au contraire, une réaction locale prononcée possède une valeur pronostique des plus favorables. Le même fait a d'ailleurs été constaté dans d'autres circonstances analogues : le traitement du psoriasis par les injections d'huile soufrée (BORY) détermine, pendant la réaction fébrile, une forte congestion des éléments éruptifs ;

de même l'injection de lait au cours du rhumatisme blennorragique produit une exacerbation transitoire des douleurs articulaires.

En résumé, la rareté et la bénignité des incidents observés font que cette méthode présente une réelle innocuité. Tout au plus pourrait-on lui reprocher de déterminer des réactions violentes et pénibles pour les malades. Mais, dans une affection aussi rebelle aux traitements que la sclérose en plaques, on est en droit de recourir aux méthodes les plus énergiques, si elles autorisent quelque espoir d'amélioration.

5. - Précautions à prendre — Contre-indications

L'emploi du vaccin T. A. B. comme agent pyrétogène est facile, sans danger. Encore faut-il prendre quelques précautions indispensables et ne l'appliquer qu'avec discernement à des sujets capables de supporter la fatigue des chocs thermiques. Cette limitation est d'ailleurs une règle élémentaire dans toutes les thérapeutiques analogues et notamment la vaccination antityphique et la malariathérapie. Elle découle naturellement de l'action élective de la fièvre sur quelques organes, action que nous avons déjà signalée.

I. — *Les précautions.*

a) Le malade sera à jeun au moment des injections; dans la journée, il s'alimentera fort peu; on se trouvera bien d'un régime lacté, avec boissons sucrées diurétiques, en abondance.

b) La température et le pouls seront pris avant l'injection, puis toutes les 3 heures, pendant les 12 heures consécutives. Il est utile, en effet, de connaître l'évolution de la courbe thermique.

Une réaction très vive chez un malade affaibli commande la prudence : la dose suivante ne sera pas augmentée.

c) La courbe du débit urinaire n'est pas moins utile pour le contrôle du fonctionnement rénal.

Pour avoir une image en raccourci des réactions du malade, il est commode de noter sur une feuille les minima et maxima de la température et du pouls le jour des injections, ainsi que la quantité d'urines émise par 24 heures.

Il convient aussi de surveiller la tension artérielle.

II. — *Les contre-indications.*

Nous laisserons de côté pour l'instant celles qui découlent de la maladie nerveuse, telle que l'ancienneté d'une sclérose en plaques, pour ne parler que de celles qui relèvent de l'état général du sujet.

a) Chez un malade âgé de plus de 55 ans, il vaut mieux s'abstenir, à moins qu'il ne s'agisse d'un sujet particulièrement résistant, dont les systèmes cardiovasculaire, hépatique et rénal soient en parfait état.

b) La tuberculose pulmonaire est une contre-indication absolue, le choc fébrile pouvant donner un coup de fouet à des lésions éteintes. Les affections dyspnéisantes, comme l'emphysème pulmonaire marqué, sont une contre-indication relative.

c) Les lésions rénales et les cardiopathies exigent de même beaucoup de prudence. Un sujet jeune, à lésion valvulaire bien compensée, supportera facilement une réaction fébrile; un asystolique verra sûrement son état s'aggraver.

d) Les affections aiguës ou chroniques du foie (cirrhoses, amibiase, etc.), provoquant une déficience hépatique caractérisée,

s'opposent également à la pyrétothérapie, susceptible d'amener une insuffisance hépatique aiguë.

Malgré ces contre-indications, le champ reste vaste à l'application de cette méthode et nombreux sont les sujets appelés à en bénéficier.

CHAPITRE III

Les indications et les thérapeutiques adjuvantes

La vaccinothérapie non spécifique par le T. A. B. a été employée à l'étranger contre les infections neurotropes, toutes les fois où l'étiologie syphilitique a pu être écartée. En effet, depuis quelques années, de nombreux auteurs ont attiré l'attention sur un groupe d'affections nerveuses à symptômes disparates, consécutives à une phase fébrile infectieuse, passée souvent inaperçue, et que l'on rattachait à tort autrefois à la spécificité. Ces maladies, dites à virus neurotrope, bénéficient de la thérapeutique par le choc fébrile.

En France, M. Clovis VINCENT traite par le T. A. B. intra-veineux, outre ces névraxites subaiguës réalisant une polio-myélite, ou une encéphalite ou, secondairement, une sclérose en plaques, les séquelles d'encéphalite épidémique à type Parkinson, et principalement les formes jeunes de sclérose en plaques. Quant aux scléroses confirmées, il estime qu'on ne peut pas les guérir, pas plus qu'on ne guérit l'ataxie locomotrice. Mais on peut fixer la maladie à ses stades initiaux, comme on le fait actuellement pour le tabes et la méningite spécifique.

Pour tirer de cette méthode le meilleur rendement, M. Clovis VINCENT conseille de lui adjoindre un des nombreux traitements

chimiothérapiques, qui ont fait leurs preuves dans la sclérose en plaques, et semblent agir de façon plus efficace après quelques injections de pyrétogène.

Il donne la préférence à l'iodure de sodium. Après une série de T. A. B. pendant cinq jours consécutifs, il injecte par voie intra-veineuse 50 cc. d'une solution d'iodure à 10 p. 100 dans du sérum physiologique. Trois semaines plus tard, il prescrit une nouvelle série, chaque injection étant cette fois de 100 cc. : l'on administre ainsi chaque fois 5 ou 10 grammes d'iodure sans aucun inconvénient.

Il convient pourtant, afin de prévenir tout incident, d'injecter très lentement la solution; 15 à 20 minutes sont nécessaires pour injecter 100 cc. M. Clovis VINCENT emploie dans ce but des ampoules spéciales dont une extrémité effilée peut s'adapter à un tube de caoutchouc sur lequel un ajutage permet de régler la vitesse d'écoulement. La technique est, en somme, identique à celle des injections intra-veineuses de sérum, à l'aide de l'appareil de Potain. L'iodure de Na sclérosant les veines, il est bon d'utiliser alternativement les veines de chaque bras. En cas de tendance à la syncope, VON ECONOMO recommande une P. L., suivie du retrait de 20 cc. de liquide céphalo-rachidien.

L'iodure de Na est employé couramment par VON ECONOMO, associé à la vaccineurine, dans le traitement du Parkinson surtout. Il injecte successivement par l'aiguille laissée en place l'iodure et la vaccineurine. Il emploie ou la solution diluée de Pregsch préconisée par ANTONS, ou celle à 10 p. 100 de Klemperer, préconisée par les Américains (FARNELL, JELLIFRE, PARKER). FALTA, HOLGLER utilisent aussi cette solution ou plus rarement le lipiodol intramusculaire. Tous ces auteurs reconnaissent les heureux effets des traitements pyrétique et chimique associés.

Le salicylate de soude intra-veineux en solution glucosée au 1/10^e à la dose de 0 gr. 50 par jour, préconisé par Ch. FOIX

et J.-A. CHAVANY, les injections intra-musculaires d'hexaméthylène-tétramine, associés à l'argent intra-veineux et au salicylate per os (Professeur GUILLAIN), la naïodine, le calcium et l'arsenic PAULIAN), le tréparsénan (SICARD), l'iodaseptine seront utilisés également avec succès.

La pyrétothérapie — quel que soit l'agent pyrétogène : Dmeicos, vaccineurine, T. A. B. — associée à la chimiothérapie, constitue jusqu'ici, semble-t-il, la thérapeutique la plus efficace dont nous disposions contre cette affection fréquente et redoutable qu'est la sclérose en plaques, réserves faites de quelques essais encourageants de sérothérapie hémolytique (LAIGNEL-LAVASTINE et KORESSIOS) ou spécifique, de date plus récente (Sir J. PURVES STEWART et Miss K. CHEVASSUT, 1930), mais qui n'ont pas encore fait leurs preuves.

CHAPITRE IV

Pathogénie

Pour terminer l'exposé de cette méthode pyrétotherapique il est intéressant de se demander quel est le mécanisme de l'action thérapeutique de la fièvre artificielle.

— Et d'abord qu'est la fièvre ?

« La fièvre, dit le Professeur H. ROGER, est un ensemble de phénomènes, dont l'hyperthermie n'est qu'une des manifestations. Ce mot indique la co-existence de l'élévation thermique avec des troubles sécrétoires et nerveux. » (Introduction à l'étude de la médecine). De même pour KONTESCHWELER, « c'est le signe apparent des modifications parallèles du milieu sanguin et de l'augmentation des échanges organiques. » En somme, derrière

l'élévation thermique, il ya des phénomènes humoraux dont la nature exacte nous échappe et qui sont souvent un processus de guérison : telle la précrise de la pneumonie.

— *Les diverses théories pathogéniques.*

La plupart des auteurs — et c'est, en particulier l'opinion de notre maître, M. Clovis VINCENT au sujet des infections neurotropes, — admettent que la fièvre exalte les défenses de l'organisme.

LÉPINE et LYONNET l'expliquent par l'hyperactivité des organes protecteurs : leuco et hématopoïétiques. Ils ont constaté en effet, que des chiens, dont la rate était chauffée artificiellement, résistaient à une dose de toxine diphtérique mortelle pour un témoin (P. COURMONT, Précis de path. générale).

D'autres auteurs attribuent dans le réveil des défenses organiques la première place à la leucocytose, car la multiplication des phagocytes doit aboutir à l'englobement des microbes de l'infection intercurrente et de ceux de l'infection préexistante, et peut-être à la disparition des éléments lésés des tissus malades et à leur réparation.

MAUREL a montré que le maximum de vitalité des leucocytes est réalisé entre 39° et 40°; on peut donc concevoir que l'hyperthermie exalte l'activité des cellules protectrices. C'est à la production d'une poussée leucocytaire que visent d'ailleurs des méthodes comme l'abcès de fixation et les injections de nucléinate de soude.

KIRSCHBAUM et PLAUT invoquent l'action défensive d'anticorps. Pour eux, l'inoculation d'une quantité même minime de vaccin détermine la formation d'anticorps qui agissent à la fois sur les germes inoculés et sur ceux de l'infection traitée.

WEICHBRODT et JAHNEL pensent que l'hyperthermie suffit à elle seule pour amener la mort des microbes; ils basent leur

hypothèse sur le fait de la guérison sans suites du chancre de lapins inoculés par l'exposition de ces animaux 1 heure, 2 fois par jour, à l'étuve à 41°, le tréponème mourant sous l'influence de l'hyperthermie. Mais cette opinion est en désaccord avec l'expérience qui montre que les améliorations dues à la pyrétothérapie ne sont pas du tout parallèles aux réactions fébriles.

DALGADO suppose que deux agents infectieux en présence entrent en conflit et que le plus virulent annihile momentanément l'autre, celui de l'infection chronique. PAULIAN émet l'hypothèse d'une désagrégation de la combinaison cellulaire pathologique, suivie de l'apparition d'une nouvelle combinaison plus résistante (neurotropine).

Enfin, d'après M. DUJARDIN (Bruxelles), le choc pyrétique transforme la maladie anallergique en maladie allergique et augmente la perméabilité vasculaire des territoires nerveux : ceci expliquerait l'action plus efficace des agents chimiques après une série de pyrétogène.

Aucune de ces données pathogéniques ne paraît avoir de valeur absolue et l'on reste encore dans le domaine des hypothèses. Nous nous bornons, pour l'instant, à enregistrer les succès et les échecs. Ceux-ci trouvent peut-être une explication dans l'étude des lésions nerveuses. Dans la sclérose en plaques, par exemple, on observe des foyers récents, où prédominent les lésions vasculaires dont la principale est l'infarcissement de la gaine de Virchow-Rogin des vaisseaux par des plasmocytes et des lymphocytes, et sur lesquels la thérapeutique peut avoir quelque prise. Il n'en est pas de même pour les foyers plus anciens, où la prolifération des éléments névrogliques et conjonctifs, surchargés de corps granuleux et de déchets, aboutit à des lésions de sclérose définitives. Encore peut-on songer à fixer l'affection au premier stade et à la rendre bactériologiquement inactive au second.

Il nous reste maintenant à faire l'étude des résultats obtenus à l'aide de cette méthode thérapeutique.

TROISIÈME PARTIE

Résultats obtenus dans la Thérapeutique de la sclérose en plaques et des infections neurotropes par les injections intra-veineuses de T.A.B.

Il est capital de souligner, dès le début de cet exposé, la difficulté d'apprécier la valeur d'une thérapeutique de la sclérose en plaques. L'évolution irrégulière de cette affection, entrecoupée de périodes d'amélioration spontanée, est bien connue; elle explique la difficulté d'interprétation d'un résultat. En outre, c'est à l'égal du tabes ou de la syphilis médullaire une affection sclérosante qui donne des lésions définitives qu'aucune thérapeutique ne peut prétendre guérir. Enfin, troisième caractère aussi important, les rechutes sont fréquentes et surviennent parfois des années après le début de l'affection. Pour tous ces motifs, il faut être très réservé sur l'avenir de ces malades, parler d'améliorations, de guérison apparente, jamais de guérison complète et définitive.

Les cas cliniques que nous allons maintenant exposer sont pris au hasard, parmi les nombreuses observations des malades que notre maître, le Docteur Clovis VINCENT, et ses assistants, MM. KREBS, DAVID et PUECH ont soumis depuis 1926 à cette

thérapeutique, dans le service de Neurologie de la Pitié. En 1929, lors d'une discussion à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (séance du 28 juin 1929), leur statistique portait déjà sur plus de 100 cas de névrites et de formes jeunes de sclérose en plaques. Toutefois, si les observations sont en nombre suffisant pour permettre un jugement d'ensemble sur la valeur de cette thérapeutique, leur recul trop minime — 4 ans, pour les cas les plus anciens — ne nous autorise pas à considérer comme des guérisons les régressions radicales obtenues.

Afin de donner une idée aussi exacte que possible de l'efficacité de ce traitement, nous présenterons d'abord les cas améliorés ou guéris en apparence, en envisageant successivement les scléroses en plaques, les névrites, et les séquelles d'encéphalite, puis nous citerons quelques échecs. Enfin, un dernier chapitre résumera les résultats d'ensemble.

CHAPITRE PREMIER

Quelques observations de scléroses en plaques traitées par le vaccin T. A. B.

La sclérose en plaques n'est pas toujours également grave; aussi, pour montrer plus nettement l'action du traitement, avons-nous choisi quelques observations de malades, qui semblaient le plus atteints. De même, nous présentons plusieurs cas de scléroses relativement anciennes, bien que celles-ci soient les plus rebelles à toute thérapeutique.

OBSERVATION I. — ANG..., 23 ans, étudiant yougoslave.

Entré dans le service le 4 mars 1929.

Début des symptômes, le 24 février 1929, par une sensation d'engourdissement de la jambe droite, avec fourmillements. Peu à peu, faiblesse de la jambe gauche et douleurs à la base du thorax du côté gauche.

A l'entrée, la marche est impossible, les mouvements actifs nuls au membre inférieur gauche, difficiles à droite. Légère contracture.

Réflexes rotuliens vifs des deux côtés.

→ achilléens : vif à gauche.

Extension de l'orteil bilatérale.

Trépidation épileptoïde des deux pieds.

Troubles de la sensibilité :

Anesthésie au tact et à la piqure dans la moitié gauche du corps, remontant jusqu'à D2.

Anesthésie au chaud et au froid aux membres inférieurs, mais à gauche ces sensations provoquent une vive douleur.

Aucun signe cérébelleux net, à ce moment.

Quelques troubles urinaires, qu'on attribue à une cystite blennorrhagique récente.

Les épreuves de Stookey, une radiographie de la colonne vertébrale ne révèlent aucune anomalie.

Hecht, W et Calmette négatifs dans le sang.

W, Calmette, Takata négatifs dans le L. C. R.

Albumine : 0 gr. 40; 1,5 leucocytes.

Le 15 mars, on institue un traitement par le T. A. B.

Dates :	15 mars	18	20	22	25	27	29	2 avril	4	6
Doses :	I goutte	II	III	IV	VI	VII	VIII	XI	XIII	XV

Ce traitement semble accélérer tout d'abord l'évolution de la maladie : outre les signes déjà observés, on note des crampes, des fourmillements aux membres inférieurs et à la main droite.

Cutanés abdominaux abolis.

Réflexes vifs et polycinétiques.

Nystagmus dans le regard latéral droit.

Secousses fibrillaires de la langue.

Gêne marquée de la parole.

Parésie faciale droite.

Cette aggravation dure jusqu'au 15 avril. A ce moment, les troubles commencent à s'atténuer, et le 20 mai suivant, l'amélioration est évidente. Durant son séjour dans le service, le malade reçoit en outre deux séries d'injections d'iodure de Na.

Il quitte le service le 14 juin 1929.

Examen à la sortie :

La marche est normale.

La force musculaire excellente.

Les réflexes tendineux des membres supérieurs et inférieurs sont toujours un peu vifs.

Cutanés plantaires en flexion.

Cutanés abdominaux difficiles à trouver.

Le nystagmus latéral droit persiste.

La parole est redevenue facile.

Il persiste encore une bande d'hypoesthésie thermique à gauche de D6 à D10.

Malade revu le 30 mars 1930.

L'amélioration se maintient. Aucun trouble subjectif, sauf parfois un peu de pesanteur de la jambe droite. Motilité normale. Il semble qu'il y ait une zone d'hyperesthésie légère dans la zone où, le 14 juin, il y avait anesthésie au chaud et au froid. Quelques secousses nystagmiques. Aucun autre trouble. En somme, guérison apparente.

OBSERVATION II. — CHAN..., 34 ans, peintre.

Depuis 1921, engourdissement progressif des deux membres du côté droit. En février 1926, le membre supérieur droit est tout à fait impotent. Entre à cette époque à Saint-Louis (service de M. le docteur Louste); il présente alors des troubles de la préhension, de la difficulté de la marche, une légère atrophie musculaire à droite. Réflexes normaux. Aucun signe de spécificité, mais peu après, surviennent du nystagmus et quelques troubles de la convergence.

Il subit successivement un traitement au cyanure et au novar, des séances de galvanisation, des bains sulfureux, de l'iodure. Une amélioration transitoire suit sa sortie de Saint-Louis. Nouvelle rechute en octobre 1926. Soigné d'abord chez lui, puis à la Pitié, au service de M. le Docteur Enriquez,

il entre dans le service de M. Clovis Vincent, le 23 décembre 1927.

Examen à l'entrée :

1° Membres inférieurs : paraplégie en extension avec début de contracture; impotence absolue du membre inférieur droit, relative à gauche.

Signe de Babinski bilatéral.

Réflexes tendineux vifs.

R. crémasterien et abdominaux abolis.

2° Membres supérieurs : rien à gauche; à droite, force musculaire diminuée; motilité active réduite; réflexes vifs. Aucun trouble de la sensibilité.

Signes cérébelleux : impossibles à mettre en évidence aux membres inférieurs.

Les mouvements des marionnettes ne peuvent être exécutés à droite; dysmétrie dans l'épreuve de l'index, à droite.

Nystagmus dans le regard latéral.

Vertiges.

Epreuve de Stookey : normale.

L. C. R. Albumine : 0 gr. 22; leucocytes, 15.

Réaction au benjoin colloïdal subpositive.

W et Calmette négatifs.

Traitement : commencé le 4 janvier 1928.

Dates :	4 janv.	6	9	11	13	16	18	21	25	27	30	2 févr.
Doses :	I goutte	II	I	II	IV	V	VII	IX	VII	VIII	XI	XII
Maxima de	39°6		38°2		39°2		38°6		38°6		38°4	
température		38°8		38°4		38°2		38°4		38°		38°8

Vers la 7^e injection, le malade accuse des douleurs lombaires et dans les jambes : ces douleurs durent quelques jours.

Le 12 février 1928, — soit 10 jours après cette thérapeutique — le malade se sent mieux. Les mouvements réapparaissent à la jambe droite; la préhension des objets devient facile à la main droite. Quelques jours plus tard, la marche est possible à l'aide d'une canne; démarche hémiplégique.

Pas de modifications des réflexes.

Les troubles cérébelleux s'atténuent; le malade exécute correctement l'épreuve de l'index, à droite et à gauche.

Les vertiges ont disparu.

Le nystagmus persiste.

Se jugeant très amélioré, le malade sort sur sa demande.

D'après les renseignements reçus, son état ne s'est pas modifié depuis.

OBSERVATION III. — M^{me} BR... Louise, 42 ans.

Début des troubles en 1927, par des vertiges, de la raideur des membres inférieurs. Démarche ébrieuse; tremblement des extrémités des membres supérieurs, avec dysmétrie. La main droite est malhabile.

Soignée chez elle pendant 18 mois, par diverses méthodes, sans résultats, elle entre à la Pitié le 10 juin 1929.

Vaccinothérapie par le T.A.B. du 20 juin au 22 juillet.

Réactions fébriles minimales; amélioration peu nette. La marche toutefois est mieux assurée. La dysmétrie, au contraire, s'exagère au membre supérieur gauche. Réflexes tendineux vifs.

S. de Babinski bilatéral.

Secousses nystagmiques légères.

Hyperexcitabilité bilatérale du labyrinthe vestibulaire.

Parole lente et saccadée.

Champ visuel rétréci.

P. L. W, Calmette, Takata négatifs.

Albumine, 0 gr. 18.

5,8 leucocytes.

Stokey normal.

2^e Série de T.A.B. du 11 septembre au 11 octobre 1929.

Les troubles moteurs et cérébelleux sont heureusement influencés, aux membres supérieurs surtout: dysmétrie et tremblement diminuent. Réflexes osso-tendineux moins vifs. Le nystagmus persiste.

3^e Série de T.A.B. du 17 janvier au 14 février 1930, suivie d'une série d'injections d'iodure de Na.

Revue le 24 juin 1930.

La parole n'est plus scandée, le nystagmus a disparu; la démarche normale, sans titubation. Les réflexes demeurent vifs; le cutané plantaire est en extension des deux côtés. Encore quelque maladresse dans l'exécution de certains gestes.

Signes cérébelleux légers au membre supérieur gauche: épreuve de l'index. Quelques troubles vaso-moteurs aux membres inférieurs.

En somme, amélioration notable après la 3^e série de vaccin, mais guérison incomplète.

OBSERVATION IV. — M^{me} LEF... Marie, 34 ans, couturière.

Depuis novembre 1927, céphalées, fourmillements dans les doigts de la main droite. En même temps, les mains deviennent maladroites; la malade laisse échapper ses aiguilles et se trouve très gênée dans son travail.

En mai 1928, survient de l'engourdissement de la jambe droite; celle-ci devient lourde, le pied racle le sol et gêne la marche. Troubles vaso-moteurs. Les céphalées augmentent: au mois de juin, diplopie, strabisme externe de l'œil gauche et vertiges avec bourdonnements d'oreille.

Examen à l'entrée : le 8 juillet 1928.

Paraplégie spasmodique à prédominance au membre inférieur droit : réflexes osso-tendineux vifs, polycinétiques des deux côtés. Trépidation épileptoïde du pied droit. Signe de Babinski bilatéral. Force musculaire normale. Le chaud et le froid sont mal perçus sur le dos du pied droit.

Dysmétrie légère, dans l'épreuve du talon droit sur le genou gauche, ainsi que dans celle de l'index des deux côtés.

Nystagmus dans le regard latéral extrême.

Pas de diplopie.

Réflexes cornéens vifs.

P. L. W négatif (dans le sang aussi).

Albumine, 0 gr. 40.

9 leucocytes.

Traitement par le T. A. B. du 20 juillet au 15 août 1928.

Les symptômes cérébelleux s'exagèrent dès les premières injections, s'amendent ensuite, mais très légèrement. Par contre, les signes de paraplégie spasmodique disparaissent complètement dès la fin des injections. La marche est facile; les réflexes sont moins vifs.

La malade a repris son travail : malgré la persistance d'une dysmétrie légère, elle n'a pas cessé depuis, ses occupations.

OBSERVATION V. — M^{me} BR..., 37 ans, dactylo.

Début en janvier 1927, par une baisse de l'acuité visuelle de l'œil droit. Puis surviennent des fourmillements dans la

main gauche avec gêne fonctionnelle. La démarche devient peu à peu pénible, ébrieuse, spastique.

Examen à l'entrée : le 11 janvier 1928.

Paraplégie spasmodique à prédominance gauche; exagération des réflexes aux membres inférieurs et au membre supérieur gauche. S. de Babinski bilatéral. Clonus de la rotule.

Quelques troubles cérébelleux, faciles à mettre en évidence au membre supérieur gauche : fait mal les marionnettes et l'épreuve de l'index.

Vertiges, rétropulsion.

Nystagmus à type rotatoire.

P. L. W négatif.

Benjoin colloïdal : déplacement de la courbe vers la gauche.

Traitement : 1^{re} Série de vaccin T.A.B. du 11 janvier au 6 février 1928.

2^e Série de vaccin T.A.B. du 4 avril au 30 avril 1928.

Dès la fin de la première série, amélioration : la malade marche sans appui; ne titube plus. Comme il persiste toutefois un peu de raideur, on fait une 3^e série de vaccin du 23 novembre au 19 décembre 1928.

La malade reprend ensuite son travail, elle ne ressent qu'une lourdeur de la jambe gauche et par instants des fourmillements dans quelques doigts de la main gauche. Réflexes plus vifs aux membres du côté gauche, avec signe de Babinski de ce côté. La vue est normale, les troubles cérébelleux ont totalement disparu.

Revue successivement le 16 avril 1929, le 15 octobre 1929, le 15 janvier 1930, la malade se trouve guérie et le dernier examen ne montre plus qu'un signe de Babinski gauche et du nystagmus léger.

OBSERVATION VI. — M^{lle} DUP..., 57 ans, ménagère.

Depuis 1923, sensation pénible de fatigue, de gêne fonctionnelle des membres, évoluant par poussées durant quelques mois, puis s'atténuant. En 1928, vertiges, maladresse des mouvements; le travail devient impossible.

Entrée dans le service : le 20 février 1929.

La raideur des membres inférieurs rend la marche difficile et talonnante. Tous les signes de paraplégie spasmo-

dique, mais plus accusés à droite : clonus du pied et de la rotule, exagération des réflexes, signe de Babinski. R. Cutanés abdominaux abolis.

R. tendineux vifs également aux membres sup.

Pas de troubles de la sensibilité.

Dysmétrie plus nette aux membres du côté gauche.

Adiadococinésie.

Tremblement intentionnel des extrémités.

Nystagmus dans le regard latéral droit.

L'œil droit converge mieux que la gauche.

Baisse légère de l'acuité visuelle.

P.L. W négatif (ainsi que dans le sang).

Albumine, 0 gr. 22.

2 leucocytes.

Traitement le 4 février 1929 : 1^{re} série de T. A. B.

Très fortes réactions fébriles aux premières injections.

La série est à peine terminée que la malade peut se lever et marcher facilement. Elle aide le personnel hospitalier à de menus ouvrages et, à sa grande surprise, n'a plus aucun tremblement et ne laisse plus échapper les objets.

Les vertiges, la fatigue persistent encore quelque temps.

Les réflexes demeurent vifs; cutané plantaire en extension à gauche. Le nystagmus subsiste.

En somme, grosse amélioration portant surtout sur les signes cérébelleux.

OBSERVATION VII. — M^{me} GAU..., 27 ans, receveuse de tramway.

Le 11 octobre 1928, à la suite d'une grossesse et d'un accouchement normaux, la malade remarque que sa jambe droite se dérobe, est devenue raide, rendant pénibles la marche et la station debout. Quelques jours plus tard, mêmes phénomènes à la jambe gauche. Dans le décubitus dorsal, tremblement des extrémités inférieures. Enfin, un matin, la malade est gênée pour s'habiller, par une maladresse soudaine de la main droite.

Entrée le 18 février 1929 à la Pitié.

A l'examen, démarche ébrieuse, mal assurée. Réflexes rotuliens, achilléens vifs, polycinétiques.

Clonus aux deux pieds.

Extension bilatérale de l'orteil.

Cutanés abdominaux abolis.

Réfl. tendineux au membre supérieur droit plus vifs.

Signes cérébelleux :

Tremblement des extrémités.

Romberg.

Fait mal le mouvement des marionnettes.

Dysmétrie aux membres inférieurs et à la main droite.

Nystagmus dans le regard à droite et vertical.

Pas de troubles de la sensibilité.

On note en plus :

Une légère Inégalité pupillaire.

Une décoloration du segment temporal gauche.

Une parésie faciale gauche.

Une asymétrie du voile du palais avec immobilité de sa moitié gauche.

P. L. Réactions sérologiques négatives.

Le 27 février, on commence une série de vaccin T.A.B.

Réactions violentes : 40°5 à la première injection.

Le traitement conduit avec prudence, amène rapidement une atténuation des signes de la série cérébelleuse : la dysmétrie et le tremblement disparaissent en quelques semaines et le 16 mars, la malade s'occupe à de menus ouvrages de couture sans aucune gêne. Le nystagmus ne peut plus être mis en évidence.

La marche est plus facile, mais reste spastique, sans modification des signes de paraplégie.

Comme chez la malade précédente, l'amélioration porte ici surtout sur les signes cérébelleux.

Aucune nouvelle de la malade depuis sa sortie du service.

OBSERVATION VIII. — M^{me} MONT..., 34 ans.

Début de l'affection en mai 1927, par troubles visuels : brouillards devant les yeux et faiblesse des jambes. Peu à peu, paraplégie spasmodique avec troubles sphinctériens.

Entrée le 6 janvier 1928 dans le service. On note en plus du nystagmus, des signes de névrite optique.

P. L. W et benjoin négatifs.

Albumine, 0 gr. 30.

3 leucocytes.

1^{re} Série de T. A. B. : 8 février-3 mars.

La marche devient possible.

Les troubles urinaires disparaissent.

Les signes oculaires persistent.

2^e Série : du 9 mai au 2 juin.

L'amélioration progresse lentement; la malade rentre chez elle, mais une reprise de la paralysie avec contracture l'oblige à revenir; après une 3^e série (21 novembre au 17 décembre 1928, nouvelle régression des symptômes. La contracture disparaît; il subsiste une ébauche de signe de Babinski bilatérale, et une diminution de la force musculaire aux fléchisseurs des membres inférieurs.

La malade est revue en janvier-1930, en état excellent.

Ainsi qu'il résulte de l'examen des observations qui précèdent, les améliorations constatées portent tantôt également sur tous les symptômes (observations I, II, III), tantôt électivement sur les signes pyramidaux (observations IV et VIII) ou sur les signes cérébelleux (observations V, VI, VII). De plus, les formes à prédominance cérébelleuse nous ont semblé plus sensibles à cette thérapeutique que les formes paraplégiques. Néanmoins, même dans les cas d'améliorations les plus nets, il persiste toujours quelques signes plus ou moins accusés, témoins de lésions organiques fixées, et suffisant pour empêcher d'affirmer une guérison définitive. Le nystagmus est un des signes qui disparaît le plus rarement, ainsi que l'exagération des réflexes tendineux.

CHAPITRE II

Quelques observations de névraxites infectieuses traitées par le vaccin T. A. B.

Dans ce groupe, rentrent des affections assez disparates et dont l'origine infectieuse est parfois difficile à mettre en évidence. Elles sortent du cadre de la syphilis et de l'encéphalite

épidémique. Le fait que les lésions observées peuvent toucher le névraxe à tous ses étages justifie l'épithète de névraxite qui leur est donnée et explique leur symptomatologie si variable qui rend parfois leur diagnostic avec la sclérose en plaques si délicat.

OBSERVATION I. — NAVR... Georges, 26 ans, ingénieur.

Début vers le 20 janvier 1928 par un syndrome infectieux léger (temp., 38°5) avec troubles gastro-intestinaux. Sont survenus peu à peu, un spasme de la paupière droite et des troubles de la sensibilité au niveau des mains, des fesses et des organes génitaux.

Le 23 janvier, au matin, apparition brusque d'une diplégie faciale; de fourmillements et de douleurs aux membres inférieurs.

Examen à l'entrée dans le service : 7 février 1928.

Paraplégie flasque complète : motilité volontaire abolie. Abolition de tous les réflexes osso-tendineux.

Maladresse des deux mains.

Diplégie faciale surtout marquée à gauche (périphérique)

Troubles sensitifs : douleurs vives spontanées et à la pression des muscles des mollets et des bras.

Hyperesthésie cutanée.

Gros trouble du sens stéréognostique.

P. L. W négatif.

Albumine, 1 gr. 60.

Leucocytes : 2.

Traitement par le vaccin T. A. B. du 14 février au 7 mars.

Les premières piqûres donnent de grosses réactions fébriles, au cours desquelles les symptômes s'exagèrent.

Le 29 février, à la dose de VIII gouttes, le malade constate qu'il peut remuer la jambe gauche; quelques mouvements réapparaissent dans le domaine du facial gauche. Les douleurs s'atténuent peu à peu et le 20 mars, soit 12 jours après la dernière injection, le malade essaye de se lever. La marche revient en quelques jours; la diplégie faciale disparaît.

Revue le 9 novembre 1928.

Les résultats du traitement se sont maintenus ; on observe encore une atrophie musculaire légère aux membres inférieurs, et une diminution de la force musculaire au bras gauche.

OBSERVATION II. — M^{me} MA... Germaine, 34 ans.

Entrée le 10 mars 1929, dans le service.
Ressent depuis un an environ de l'engourdissement des extrémités, avec des vertiges parfois suivis de chute.
La démarche est titubante, ébrieuse.
Pas de signe de Romberg caractérisé.
Dysmétrie, asynergie aux membres inférieurs.
Léger tremblement.
Réflexes rotuliens, achilléens abolis.
Périosté radial et tricipital abolis à gauche.
Cutané plantaire en flexion.
La force musculaire est intacte.
Pas de troubles sphinctériens.
Hypoesthésie à tous les modes de sensibilité aux extrémités inférieures.
Astéréognosie.
Examen ophtalmoscopique : aucune anomalie.
Léger strabisme externe de l'œil droit.
P. L. Aucun signe de spécificité.
Benjoin colloïdal négatif.

On porte le diagnostic d'ataxie aiguë avec abolition des réflexes.

Vaccinothérapie par le T.A.B. : 11 mars 1948.

Dès la 5^e piqûre, la marche devient plus assurée ; le 8 avril, la maladie ne ressent plus ni fourmillements, ni vertiges. Les signes cérébelleux s'amendent. Les troubles de la sensibilité disparaissent. Réflexes tendineux toujours abolis.

Aucune nouvelle de la maladie depuis sa sortie du service.

OBSERVATION III. — M. BA... Jules, 52 ans.

Paraplégie spasmodique apparue brusquement le 11 octobre 1927, après une semaine de malaise général, où

un médecin aurait porté le diagnostic d'embarras gastrique. Soigné dans différents services, successivement à l'électrargol, au salicylate de soude, il entre le 20 février 1928 dans le service de M. le docteur Cl. Vincent.

On constate en plus de la paraplégie spasmodique, une parésie du membre supérieur droit. Pas de troubles sensitifs. Aucun stigmate de spécificité.

Après un traitement à la naïodine et à l'anatoxine, on commence le 9 juillet une série de vaccin T.A.B.

Les paralysies rétrocedent vers le milieu d'août, mais il subsiste une certaine raideur; les réflexes demeurent vifs. Le malade a repris son travail, mais n'a pas été revu depuis un an.

OBSERVATION IV. — M^{me} DR..., 41 ans, institutrice.

Entre le 15 avril 1928 à la Pitié pour une gêne considérable de la marche et des troubles moteurs de la main droite.

Réflexes rotuliens vifs et polycinétiques.

Extension de l'orteil bilatérale.

Réflexes de défense marqués à droite.

R. cutanés abdominaux conservés.

R. radial droit très vif.

Grosse diminution de la force musculaire portant sur la main droite et les fléchisseurs.

Pas de troubles de la sensibilité.

En somme, paraplégie spasmodique légère, gênant la marche et parésie du membre supérieur droit. Aucune donnée étiologique ne peut être trouvée.

P. L. W négatif.

Albumine, 0,18.

Leucocytes, 2; quelques lymphocytes.

Traitement pyrétotéhrapique au T.A.B., le 30 avril.

Amélioration de la marche, moins spasmodique et n'entraînant plus aucune fatigue. Flexion de l'orteil à droite. Les réflexes de défense disparaissent. Réflexes tendineux toujours vifs.

Malade revue au début de 1930 en parfait état général.

OBSERVATION V. — M. LA... Louis, 41 ans, chauffeur.

Se plaint, depuis 1917, de sensations paresthésiques dans la jambe gauche; il les compare à des courants électriques, à de petites brûlures. Démarche légèrement hémiplegique, la jambe gauche traînante. En avril 1926, au volant de sa voiture, il se sent gêné par une raideur subite de la jambe gauche et des membres supérieurs. Cette raideur s'atténue, puis reparaît en 1928, et le malade entre à la Pitié.

A ce moment, à la jambe gauche, on constate une exagération des réflexes achilléen et rotulien, avec extension de l'orteil. Rien à la jambe droite.

Force segmentaire diminuée aux membres supérieurs.

Quelques troubles cérébelleux légers: dysmétrie du membre supérieur gauche; il fait mal les marionnettes de ce côté.

Nystagmus rotatoire lent.

Asymétrie faciale, due à une paralysie faciale gauche, centrale.

L'épreuve manométrique de Stookey ne révèle aucune anomalie.

P. L. W et Calmette négatifs.

Albumine, 0 gr. 40.

Leucocytes, 2,2.

On fait une série d'injections de vaccin T.A.P. en décembre 1928.

La température dépasse presque chaque fois 40°; les signes cérébelleux ont disparu complètement à la suite de ce traitement, sauf le nystagmus. La jambe gauche est moins raide, les sensations paresthésiques disparaissent. Le malade quitte l'hôpital très amélioré; il n'a pas été revu depuis.

Nous présentons maintenant une observation de poliomyélite antérieure aiguë de l'adulte qui a bénéficié beaucoup du traitement au T. A. B.

OBSERVATION I. — M^{me} FA..., 38 ans.

Le début de la maladie remonte au mois de septembre 1927. En quelques jours, s'est installée une paraplégie flasque avec prédominance à gauche. L'impotence fonctionnelle était complète.

Entrée à la Pitié : 26 septembre 1927.

Motilité nulle au membre inférieur gauche très diminuée à droite.

A gauche, R. D. dans le territoire du S. P. I. et celui du S. P. E.

Sensibilité subjective : quelques douleurs lombaires, avec irradiations aux jambes.

Sensibilité objective : aucun trouble.

Rien d'anormal aux membres supérieurs.

La radiographie de la colonne vertébrale, non plus que l'épreuve manométrique lombaire de Stookey, ne révèlent aucune anomalie.

P. L. Réactions sérologiques normales.

De septembre 1927 à novembre 1928, aucune amélioration malgré les thérapeutiques successives par la septicémine, le sérum de Petit, la naïodine, la diathermie, le courant continu et la radiothérapie lombaire.

C'est alors qu'au mois de novembre 1928, on commence une série d'injections de T.A.B. Un mieux léger apparaît.

Deuxième série du 23 janvier 1929 au 18 février. Les forces reviennent peu à peu; on observe une récupération de quelques mouvements de la jambe gauche.

Troisième série de T. A. B. (10 avril-6 mai 1929), suivie de 3 séries d'injections intra-veineuses d'iodure de Na en juin et juillet.

La malade a quitté l'hôpital, ne présentant plus qu'une atrophie assez marquée du quadriceps crural gauche et des muscles de la loge externe de la jambe. La motilité était normale.

Certaines des observations précédentes (obs. III, V) montrent bien à quel point peut être efficace la thérapeutique par la fièvre artificielle dans des affections anciennes, où les traitements classiques ont échoué. Sans doute ces heureux effets sont-ils dus simplement à l'exaltation des défenses organiques sous l'influence du choc fébrile répété !

CHAPITRE III

Quelques observations de séquelles d'encéphalite épidémique traitées par le vaccin T. A. B.

L'idée de soumettre les malades atteints d'encéphalite épidémique — à quelque période de l'évolution que ce soit — au traitement pyrétique, est déjà ancienne. Nous empruntons au Professeur VON ECONOMO les lignes suivantes : « Il est remarquable, écrit-il, comme parfois après un choc fébrile, tous les symptômes du Parkinson peuvent disparaître complètement pendant un certain temps d'une façon qu'il est difficile d'expliquer, étant données les lésions organiques caractéristiques de cette affection ». Il ajoute, il est vrai, la remarque suivante : « Nous devons ici nous souvenir toutefois des améliorations éventuelles spontanées qui surviennent le soir chez la plupart de ces malades; de plus, les modifications vers le mieux durent souvent un temps très court. Mais il y a là un moment favorable pour une thérapeutique ultérieure (par l'iode), telle que nous la possédons ». (*Encephalitis lethargica*, page 209.) VON ECONOMO traite les cas aigus par l'iode intra-veineux à haute dose qu'il estime être le médicament de base de la thérapeutique de cette affection; il emploie seulement comme traitement adjuvant la vaccineurine, par voie intra-veineuse avec de bons résultats dans les formes plégiques ou avec somnolence. Il suit la même conduite dans les Parkinsons chroniques qu'il traite comme des maladies aiguës et obtiendrait même de meilleurs résultats que dans les cas aigus (page 93, *Encephalitis lethargica*).

M. CL. VINCENT emploie le vaccin T. A. B. intra-veineux associé à l'iodure de Na, et les observations suivantes montrent les résultats qu'il a obtenus.

OBSERVATION I. — M^{me} FON..., 37 ans, employée.

Encéphalite épidémique au mois de mai 1928 avec état subfébrile, somnolence, diplopie, paresie du membre inférieur gauche, céphalée occipitale, dysphagie. Liquide céphalo-rachidien clair, hypertendu avec hyperglycorachie.

Traitée à Necker par 12 injections de salicylate de soude. Amélioration nette.

Le 25 juillet 1928, nouvelle reprise des symptômes. Elle entre à la Pitié le 30 juillet.

Marche impossible à cause de la monoplégie du membre inférieur gauche. Diplopie, nystagmus; avale de travers.

Gros trouble des sensibilités au tact, à la piqure, au chaud et au froid, à tout le membre inférieur gauche.

P. L. 0 gr. 40 albumine.

Sucre augmenté.

5 leucocytes.

W négatif dans le sang.

On pratique, dès l'entrée, une série de T. A. B.

Fortes réactions à chaque injection.

A la 7^e piqure, la paralysie s'atténue; la malade recommence à marcher. Disparition de la diplopie et de la dysphagie.

Les troubles de la sensibilité et le nystagmus persistant, on fait une deuxième série de T. A. B.: le 23 novembre 1928.

Revue le 15 mars 1929.

Plus aucun trouble moteur de la jambe gauche : réflexes normaux. La malade se plaint encore de quelques fourmillements; on note une zone d'anesthésie au tact au niveau du mollet gauche, avec anesthésie douloureuse au chaud et au froid. Plus aucun trouble visuel.

Revue encore au mois de mai 1929 : les troubles de la sensibilité s'atténuent de plus en plus, mais le caractère serait devenu irritable.

OBSERVATION II. — M^{me} H... Suzanne, 32 ans, couturière.

En 1926, épisode infectieux fébrile, qualifié grippe, ayant duré trois semaines, au cours duquel la malade a vu double, et a souffert de violentes céphalées occipitales. Depuis sont survenues des crises de somnolence diurne.

Entre dans le service le 6 décembre 1928.

A cette date, sensation continue de fatigue, avec apathie, dégoût du travail. La jambe gauche est raide, rendant pénible la marche. Phénomène de la roue dentée au membre supérieur gauche, et léger tremblement.

Tous les réflexes sont vifs.

Les cutanés plantaires sont impossibles à mettre en évidence.

Pa's de troubles de la sensibilité : aucun signe cérébelleux.

La diplopie a disparu, mais l'œil droit converge mal.

Liquide céphalo-rachidien normal.

En somme, hémisyndrome parkinsonien post-encéphalitique.

Après l'échec des thérapeutiques ordinaires, on commence une série d'injections de T.A.B.

Le 20 janvier 1929, soit 10 jours après la dernière injection, la malade se déclare moins fatiguée, a moins de raideur. L'amélioration se poursuit dans la suite et la malade quitte le service le 4^{er} mars, pour reprendre son travail. A son départ, le tremblement est minime; les réflexes sont toujours vifs.

Malade revue le 16 novembre : elle se plaint simplement d'une fatigue de la vue rendant pénible son métier de couturière; le soir, vers 4 à 5 heures, brouillards devant les yeux, avec douleurs rétro-orbitaires.

OBSERVATION III. — M. TOP... Jean, 24 ans, sertisseur en bijouterie.

Soigné en 1924 à Tenon, dans le service de M. le docteur Cl. Vincent, pour encéphalite avec troubles visuels, somnolence, tremblement.

En 1925-26, il fait son service militaire, est réformé à cause de sa raideur musculaire, de sa maladresse et de sa somnolence.

Etat stationnaire jusqu'en juillet 1928. A cette époque : reprise de la torpeur, les mouvements sont de plus en plus lents, la parole est embarrassée. Légers troubles mentaux : logorrhée, irritabilité.

Entre à la Pitié, en octobre 1928.

A la suite de quelques injections intra-veineuses de T. A. B., on voit la torpeur et les troubles mentaux disparaître; la parole est plus facile, les mouvements moins lents. Un peu de maladresse encore dans les doigts de la main droite; néanmoins, il reprend peu après son métier de sertisseur en bijouterie.

En février 1929, une reprise des symptômes commande une deuxième série de vaccin T. A. B. Amélioration identique. Le malade n'a pas été revu depuis.

CHAPITRE IV

Quelques observations de malades chez qui la méthode pyrétothérapique n'a donné aucun résultat

L'unique but de cette étude étant de donner une idée d'ensemble des résultats obtenus par l'emploi de la méthode pyrétothérapique dans le traitement des infections neurotropes, il convient de ne pas passer sous silence les cas où elle s'est montrée peu efficace. Il semble, au contraire, intéressant de préciser la nature des échecs et si possible d'en rechercher les raisons, pour poser avec plus de netteté les indications de cette thérapeutique.

Les échecs véritables rares dans les cas de sclérose en plaques récentes sont plus fréquents dans les cas de sclérose ancienne et de Parkinson post-encéphalitique. L'on voit quelquefois une amélioration transitoire succéder à chaque série de vaccin T. A. B. et les symptômes qui avaient rétrocedé, réparaître rapidement. Néanmoins, même dans ces cas, on constate souvent, à défaut d'une régression des troubles, leur arrêt prolongé : la maladie se fixe dans son évolution.

Pour illustrer ces considérations, voici quelques observations :

OBSERVATION I. — M^{me} COL. Marie-Louise, 34 ans, institutrice.

Après un accouchement normal en août 1924, a ressenti dans les jambes des fourmillements, puis une sensation de faiblesse, avec tremblement des extrémités. Quelques troubles moteurs également au niveau de la main gauche. Deux mois plus tard, apparaît une baisse notable de la vue, qui inquiète la malade. Soignée successivement par des piqûres de quinby, d'acétylarsan et de sulfarsénol, bien qu'elle ne présentât aucun signe de spécificité.

Au bout d'un an, la marche, jusque-là possible à l'aide d'une canne, devient impossible, de la raideur étant survenue peu à peu, entraînant des chutes répétées. Soubresauts musculaires continuels aux membres inférieurs.

Soignée en province jusqu'en 1928 : elle entre en janvier 1928 à la Pitié.

Paraplégie spasmodique avec contracture marquée en flexion.

Les membres supérieurs ne sont pas indemnes; diminution de la force musculaire, avec exagération de tous les réflexes. Troubles cérébelleux très nets aux membres inférieurs et au bras gauche.

Nystagmus.

Champ visuel normal.

Pupilles réagissent bien.

Décoloration du champ temporal des deux côtés.

Aucun autre signe neurologique objectif.

P. L. W négatif dans le liquide rachidien.

Albumine, 0 gr. 22.

3 leucocytes par m/m³.

Epreuve manométriques de Stookey normale.

Traitée d'abord par la vaccineurine sans résultats, puis par deux séries de vaccin T. A. B. Aucune amélioration.

Des escharres apparaissent; la fièvre s'allume et l'état général devient précaire. Néanmoins, la malade a quitté l'hôpital pour rejoindre sa famille en province. Aucune nouvelle depuis sa sortie.

OBSERVATION II. — M^{me} P..., 44 ans, femme de ménage.

Soignée dès novembre 1925 à Necker, par le Professeur Sicard, pour des troubles remontant à 1924 : faiblesse des jambes, crampes dans les mollets, dérobement des jambes pendant la marche. Après différents examens, dont une épreuve au lipiodol intra-rachidien négative, le Professeur Sicard aurait posé le diagnostic de sclérose en plaques.

Traitement : iode par la bouche, jusqu'à 200 gouttes par jour. Pas de résultats. Elle reste un an sans traitement, puis reçoit, en 1927, à Bichat, des injections de naïodine et de lipiodol.

Elle entre le 3 juillet à la Pitié.

Les symptômes neurologiques sont très réduits. Exagération des réflexes rotulien et achilléen gauche, tricipital gauche. Signe de Babinski en extension à gauche; pas de réponse à droite.

Cutanés abdominaux abolis.

P. L. Albumine, 0 gr. 48.

2 leucocytes par m/m³.

Réactions sérologiques négatives.

On pense à une myélite d'origine infectieuse vraisemblable. Deux séries de T. A. B., une série de piqûres d'anatoxine, une série de naïodine intra-veineuse n'ont donné aucun résultat.

OBSERVATION III. — M^{me} LEB.. Marie, 20 ans.

Entre à la Pitié, en avril 1928.

L'origine des troubles remonte à la grippe de 1918, où la malade garda le lit 3 semaines, puis aurait ressenti, dès la convalescence, une tendance continue au sommeil et des céphalées. Huit ans plus tard, est apparue de la diplopie transitoire, du tremblement, à la suite d'une amygdaléctomie. En 1928, raideur musculaire généralisée; douleurs dans les membres. Sensation de fatigue générale. Les réflexes tendineux, cutanés, pupillaires, sont normaux. Pas de signe de Babinski.

Aucune atteinte intellectuelle.

Arrêt des règles depuis un an.

P. L. W négatif.

Hyperglycorrachie légère.

En somme, syndrome parkinsonien post-encéphalitique léger et ancien.

Le 5 octobre 1928, une première série de T.A.B. amène une amélioration marquée; la raideur, la lassitude et les douleurs diminuent de façon notable. Mais l'ensemble des symptômes s'aggrave rapidement 15 jours après la fin de la série.

Nouveau traitement en décembre 1928 par le T.A.B. et la naïodine. Amélioration moins marquée et tout aussi transitoire.

Depuis, la malade est revue régulièrement: son état ne s'est pas modifié.

La première observation nous montre l'échec de la méthode pyrétotherapique dans un cas de sclérose en plaques ancienne avec paraplégie spasmodique, contracture en flexion. Ces formes, heureusement assez rares, nous ont paru les plus rebelles à la thérapeutique; d'ailleurs, une contracture marquée est plutôt une contre-indication au traitement pyrétotherapique qui exagère souvent la spasmodicité.

La troisième observation montre des améliorations rapides, mais tout à fait transitoires dans un cas de Parkinson post-encéphalitique. Après 2 séries de vaccin injectées sans résultats, mieux vaut s'adresser alors à une autre thérapeutique, plus facile à supporter pour le malade.

CHAPITRE V

Les résultats d'ensemble obtenus par la méthode des injections intra-veineuses de vaccin T.A.B.

C'est seulement depuis 1926 que M. le Docteur Clovis VINCENT étudie le traitement de la sclérose en plaques et des infections neurotropes par la méthode pyrétotherapique (vaccineurine ou vaccin antityphique), associée à la chimiothérapie (iodure de sodium). En juin 1929, la statistique d'ensemble portait déjà sur plus de 100 cas. Une cinquantaine de malades encore ont été soumis depuis à la même thérapeutique. Mais la proportion des cas améliorés reste identique. Lors d'une discussion à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (séance du 28 juin 1929), MM. Cl. VINCENT et E. KREBS ont fait connaître les résultats obtenus en quatre ans dans leur service de la Pitié, grâce à l'emploi systématique de cette méthode.

Le traitement, disaient-ils en substance, ne modifie que fort peu les scléroses en plaques anciennes; il fait régresser environ la moitié des cas de scléroses en plaques jeunes, et dans un quart des cas, on a l'impression d'une quasi-guérison. Dans les névraxites à évolution subaiguë, l'on observe une guérison apparente dans les deux tiers des cas. Il semble que pour les séquelles d'encéphalite épidémique, la proportion des améliorations soit notablement inférieure : un tiers des cas seulement.

Les auteurs ne niaient pas la possibilité des rechutes; notre maître, M. VINCENT, pense d'ailleurs qu'on ne peut pas guérir la sclérose en plaques, pas plus qu'on ne guérit l'ataxie locomotrice. Mais on peut espérer fixer la maladie à ses stades initiaux,

comme on le fait déjà pour le tabes monosymptomatique et la méningite syphilitique.

Ainsi qu'il résulte de l'ensemble des considérations précédentes, la pyrétothérapie est une arme puissante, dont l'emploi doit rendre de grands services dans la lutte contre cette redoutable maladie qu'est la sclérose en plaques. Elle n'élimine pas les autres thérapeutiques, la chimiothérapie surtout, mais renforce, au contraire, leur action, de la manière la plus efficace.

CONCLUSIONS

1. — La pyrétothérapie par le vaccin antityphique T.A.B. est d'un emploi facile. Malgré les réactions énergiques qu'elle entraîne, elle est toujours bien supportée du malade et sans danger pour lui. Les seules contre-indications résident dans un état général trop précaire, une déficience marquée des systèmes cardio-vasculaire, hépatique ou rénal, une tuberculose pulmonaire.

2. — Son emploi est indiqué dans les scléroses en plaques jeunes, ou anciennes sans grande contracture, dans les névrites infectieuses ne rentrant pas dans le cadre de la syphilis, et dans les séquelles d'encéphalite épidémique.

3. — Les résultats que l'on peut obtenir par cette méthode répondent dans l'ensemble, au schéma suivant : pour la sclérose en plaques, les formes jeunes sont améliorées de façon notable dans une moitié des cas; dans un quart des cas, on a l'impression d'une guérison apparente; la plupart des malades traités à temps voient leur affection se fixer aux stades initiaux. Seules, les formes anciennes bénéficient rarement de cette thérapeutique.

Les névrites infectieuses régressent dans les deux tiers des cas environ; les séquelles d'encéphalite épidémique dans un tiers des cas seulement.

4. — L'amélioration porte tantôt également sur l'ensemble des symptômes, tantôt de façon élective sur les signes pyramidaux

ou les signes cérébelleux. De l'étude des observations, il semble toutefois résulter que ces derniers sont les premiers à régresser sous l'influence du choc pyrétique.

5. — La méthode pyrétotherapique par le vaccin T.A.B. et utilement renforcée par d'autres thérapeutiques anti-infectieuses, telles que la chimiothérapie, par l'iodure de sodium intra-veineux à hautes doses, notamment.

VU : *Le Doyen de la Faculté,*

M. BALTHAZARD.

VU : *Le Président de Thèse,*

P. BAUDOIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLIOT. — Processus pyrétothérapiques — Paris Médical. 1921. Annexe. Page 360.
- BARRÉ. — Traitement de la sclérose en plaques par le phlogétan. — Société de Neurologie, 3 nov. 1927.
- Nouveaux résultats. — Archives neurologiques, tome I, vol. I, janvier 1928, p. 22.
- CHAVANY. — Les premières étapes de la sclérose en plaques. — Progrès médical, 8 et 22 janvier 1927.
- CORNIL. — Traitement salicylé intra-veineux de la sclérose en plaques. — Comm. à la Soc. de Médecine de Nancy, le 20 juillet 1927.
- DATTNER et ECONOMO. — *W. Klin. Wschr.* 1921.
- DEHIS. — *Ueber Heilwirkungen des Rimstilch hervorgerufenen Febers.* — *Verhandl. d. Kong f. innere Medizin.* XXI. 1904, page 479.
- DE MASSARY. — De l'étiologie et du traitement de la sclérose en plaques. — Journ. de Médecine et de Chirurgie, 25 sept. 1928, page 657.

VON ECONOMO. — *Die Encephalitis lethargica ihre. Nachkrankheiten und ihre Behandlung.*

— *W. Med. Wschr.*, 1921, und *Vehr. d. D. Ges. f. inn. Med.* 1923.

FOIX, CHAVANY, LEVY. — Les injections intra-veineuses de salicylate de soude dans le traitement de la sclérose en plaques. — Soc. de Neurologie, 4 nov. 1926. — *In Rev. Neur. T. II*, page 429).

FRIBOURG-BLANC. — Le traitement de la P.G. et du tabes par la malaria provoquée. — Masson et C^{ie}, éditeurs.

HERSCHMANN. — *Vehr. d. Deutsch Ges. f. inn. Med.* 1923.

HOFF. — *Ubers u therapeut. Vers usw. W. med. Wschr.* 1923.

KONTESCHWEILER. — Pyrétothérapie. — Paris, thèse méd., 1918, n° 93.

— L'action thérapeutique de la fièvre. — *J. de Méd. de Paris*, XXXIX, 1920, page 109.

LAIGNEL-LAVASTINE et KORESSIOS. — Essais sérothérapiques, dans la sclérose en plaques. — *Paris Médical*, mai 1928, page 421.

— Traitement de la sclérose en plaques par sérothérapie hémolytique. — *Paris Médical*, n° 8, 23 févr. 1929, p. 190.

LAUMONNIER. — La thérapeutique par la fièvre. — *Gaz. des Hôp.* XCIII, 1920, page 1627.

LHERMITTE. — Les problèmes de la sclérose en plaques. — *Clinique et Laboratoire*, n° 6, 20 juin 1919, p. III.

LÆWY et RICHLER. — *Die Heilkraft des Fiebers.* — Berlin, *Klin. Woch.* xxxiv, 1897, page 182.

MAC COWEN UND COOK. — *In Lancet*, 1927.

MACHADO. — *Es la fiebre un factor de caracion.* — *Gac. Med. de Caracas.* xxvi, 1919, page 223.

MARCUS, KLING U. HOGLUND. — *Zbl. f. Neuf. Bd.* 48, *Ref.*

NEUHOF. — *The effect of artificially induced fever upon some chronic lesions.* — *New-York Med. Journ.* xciv, 1911, page 93.

PAULIAN. — *La pyrétothérapie dans les maladies du système nerveux.* — *La Presse Médicale*, n° 85, 23 oct. 1929, page 1375.

D. PAULIAN, I. DEMETRESCO et C. ARICESCO. — *Les affections infectieuses neurotropes et leur traitement par la vaccinothérapie non spécifique.* — *Marseille Médical*, n° 7, 5 mars 1928.

RICHLER. — *Ueber die sog. Heilkraft des Fiebers.* — *Ergebn. d. Wiss. Med.* i, 1910, page 306.

RISQUEZ. — *La pirétoterapia.* — *Gac. med. de Carocas.* xxvi 1919, page 259.

RIVAS. — *The thermogenic reaction of the against infection* — *Tr. Amer. Soc. Trop. Med.* x, 1916, page 32.

ROSENBUSCH. — *Ueber den Einfluss des Fiebers auf die infektion.* — *Thèse de Leipzig*, 1911, 8°.

SCHACHERL. — *Terapie des organischen nerven.* — *Krankheiten*
Springer, Wien, 1926.

SÉZARY et BARBÉ. — Pyrétothérapie par le vaccin streptobacillaire dans la paralyse générale et la sclérose en plaques. — *Progrès Médical*, 23 juillet 1927, n° 30, p. 1146.

SIR JAMES STEWART. — *A specific vaccine treatment in disseminated sclerosis.* — *The Lancet*, n° 5559, 15 mars 1930, page 560.

Miss. K. CHEVASSUT. — *The etiology of disseminated sclerosis.* — *The Lancet*, n° 5559, 15 mars 1930, page 552.

STIEFFER. — *W. Klin. Wschr.*, 1924.

SULINA. — Action des températures fébriles sur les microbes. — *C. R. de Soc. de Biologie*, LXIV, 1908, page 46.

SUNDELL G.-E. — Traitement par la fièvre. — *British Journal of Actinotherapy*. Février 1929, page 216.

Cl. VINCENT. — La pyrétothérapie dans la sclérose en plaques — Discussion à la Médicale des Hôpitaux. Cf. *Gazette des Hôpitaux*, n° 100, 12 déc. 1928, page 1779.

Cl. VINCENT et E. KREBS. — Traitement des névraxites et des formes jeunes de la sclérose en plaques par les vaccins associés aux injections d'iodure de Na. — *Compte rendu de la séance du 28 juin 1929.* — *Médicale des Hôpitaux.* Cf. *Gazette des Hôpitaux*, 24 juillet 1929, page 1069.

WANDER. — T. A. B. et soluprotide dans le traitement de la sclérose en plaques. *Polska Gazetta Lekarska*, 27 jn 1926.

WIRJUBSKY. — Sur la vaccinothérapie dans la neurologie et la psychiâtrie. — *Nowinj psychiatrischne*, 1928, n° 1-2.

J. VONKENNEL. — La perméabilité des méninges, particulièrement dans la pyrétothérapie moderne. — *Deutsches Archiv. fur Klinische Medizin*. n° 3 et 4, octobre 1929.

Gournay-en-Bray. — Imp. A. Letresor.
